Comment et pourquoi développer une recherche clinique qui marche en libéral : expérience d'une « réussite » ?

Marc Bourlière Hôpital Saint Joseph Marseille

France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites

Agence autonome de l'Inserm

CREGG Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie

Journée de réflexion

Jeudi 7 décembre 2017

Conflits d'intérêts

- Consultant : Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Roche, Abbott, GSK, Vertex, Idenix, Intercept,

- Orateur : Roche, Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, BMS, Abbvie

Comment développer une recherche clinique en libéral

- Bâtir des outils : des bases de données (à implémenter et à entretenir souvent soi même)
- Se poser des questions: une bibliographie solide si possible exhaustive (Pub Med)
- Construire un essai : Une réflexion collective aboutissant à une question simple un objectif principal et peu d'objectifs secondaires
- Une méthodologie statistique solide : (Guillaume Pénaranda / Fabrice Carrat / Françoise Roudot Thoraval/ Murielle Vray….)
- Soumission aux CPP /ANSM : aides institutionnelles ou industrielles

Pourquoi développer une recherche en libéral

- La curiosité
- Le désir de progresser et de construire
- Le plaisir de la découverte
- La stimulation intellectuelle
- La recherche n’est pas toujours l’apanage des autres
- Essayer de créer un centre d’excellence
- Se faire plaisir

L’histoire en quelques dates

Avant 1995

- 1988-1990 : Chef de clinique : Découverte VHC , participation aux premiers essais nationaux IFN
- 1990 : installation cabinet libéral quartier Nord Marseille
- 1990-1995 : poursuite en tant qu'attaché des essais cliniques nationaux, poursuite des essais de stratégie, collaboration intense avec Philippe Halfon (13 articles, GUT, Lancet, JID, GCB, J Hepatol…)
- Constitution des groupes de travail virus AFEF

A partir de 1995

- Chefferie de service HGE Hôpital Saint Joseph
- Constitution d'un groupe HGE avec des spécificités complémentaires

C. Boustière

M. Bourlière

H Perrier

M Jullien

G Lambot
O Le bars

P Castellani
I Portal

X Adhoute

E Gizard

A laquière

A partir de 1995

- Poursuite des essais cliniques essentiellement de stratégie avec l'interféron au niveau national et d'essais académiques (groupe virus AFEF)
- Constitution de la base de donnée hépatites (excell puis easyvir)
- Constitution des sérothèques avec P Halfon
- Publications 1995-1998 : 8 articles (J Hepatol , GCB, J Viral Hepat)

1997 : Les débuts des essais internationaux Peg-IFN et ribavirine

- On fait partie des élus (Roche et Schering Plough)
- Recrutement d'un médecin d'étude clinique

Choix stratégique

Le Deal

Reversement des honoraires en échange de
personnels dédiés à la recherche clinique

Une structure hospitalière qui joue le jeu

- Recrutement de personnel
- Attribution de locaux à proximité du service

1999

- Création des structures hépatites à l'ANRS : intégration dans l'AC24
- Grace aux essais internationaux : recrutement de personnels dédiés pour la recherche clinique en hépatologie
- Publications : Lancet , NEJM (collaborative groups)

IDE 0,5 ETP

ARC 1ETP

Choix stratégiques fondamentaux

- Avoir une base de donnée actualisée en permanence pour moi et les autres

- Inclure vite et bien dans les essais de promotion industrielle et institutionnelle (ANRS).

- Atteindre les objectifs et les dépasser.

2003

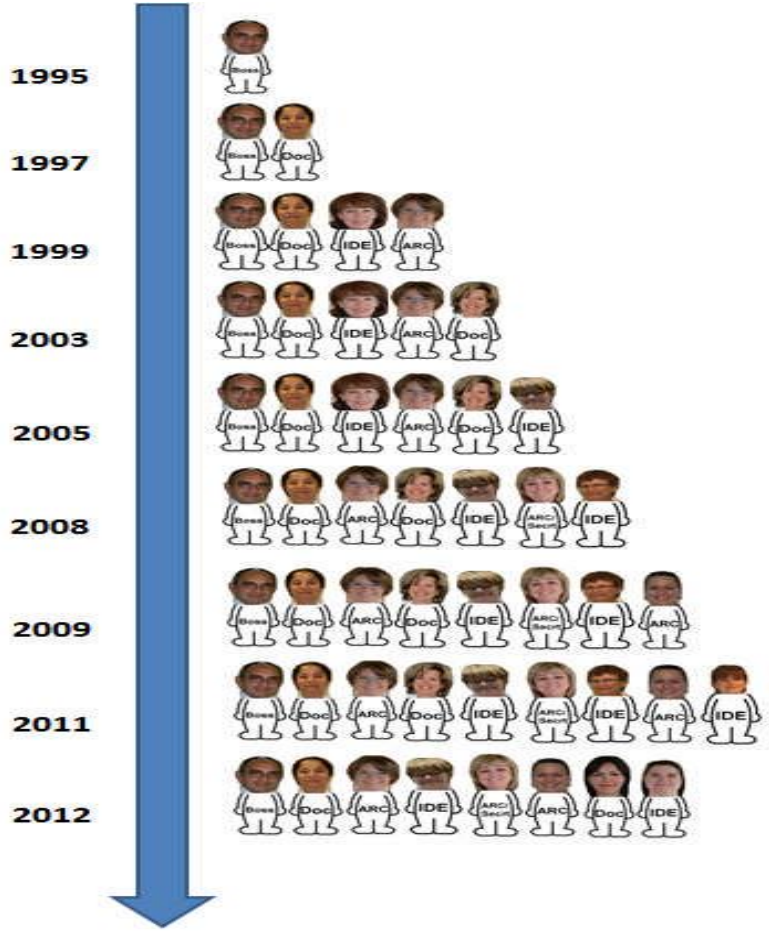
- Financement d’un médecin ANRS
- Renforcement des ressources dédiées

2004

- Présidence de l'AC 24 de l'ANRS
- Création d'un réseaux d'investigateurs français pour les essais hépatites

L'équipe de recherche clinique s'agrandit

- Grâce aux financements des essais



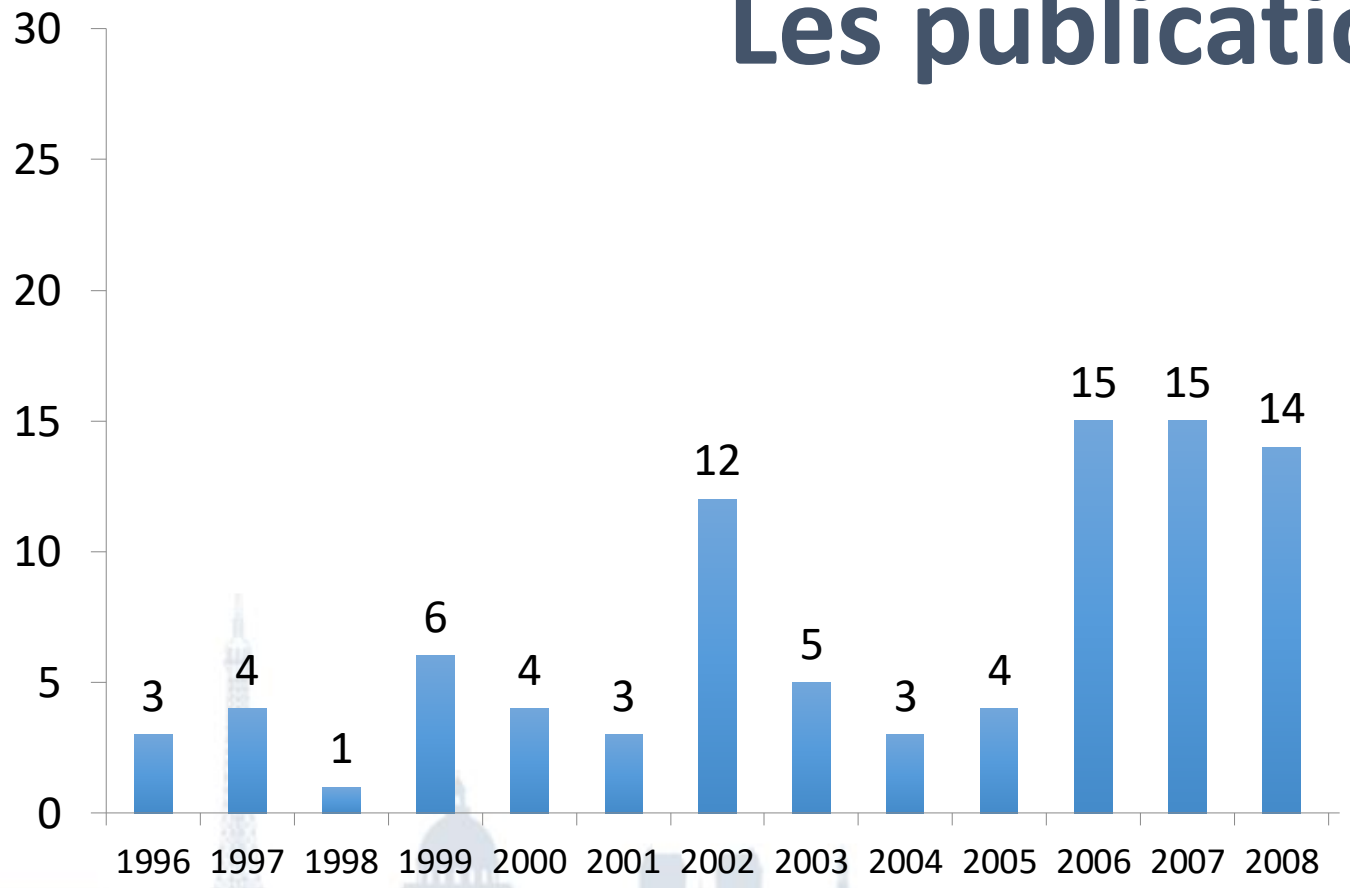
Un peu de chance

- **Un environnement favorable**
- Un partenariat fécond (P. Halfon)
- Peu de concurrence
- Une pathologie porteuse

Beaucoup de travail

- Echange et collaboration avec d'autres acteurs majeurs en France et à l'international
- Une implication totale au service des promoteurs
- Des réunions fréquentes avec les partenaires
- Des publications régulières

Les publications



Une cohésion importante de l'équipe

- Un travail d'équipe quotidien au sein du pôle de recherche clinique
- Interconnections avec le service et les consultations
- Des staffs tous les lundis avec l'ensemble du personnel

Une professionnalisation de l'équipe

- Au fil des audits et monitorings,
- mise au point d'outils adaptés.

Date : ...../...../.... Visite N° :.....

Poids : .....kg T°.....C TA : ...../.....

1) Examen cardiaque vasculaire :

Bruits du cœur : ☐ Normaux ☐ Anormaux : .....

Signes d'IVG : ☐ Oui : .....

Signes d'IVG : ☐ Oui : .....

2) examen pulmonaire :

Auscultation: ☐ Normale : ☐ Anormale : .....

3) Examen abdominal :

Foie : ☐ Normal Hépatomég

Rate : ☐ Normale Splénomégal

Encéphalop

Examen : .....

4) Aires ganglionnaires :

5) Examen neurologique :

R O T ☐ Normaux ☐ Anormaux : .....

Motricité ☐ Normale ☐ Anormale : .....

Sensibilité ☐ Normale ☐ Anormale : .....

6) Examen dermatologique: ☐ Norm ☐ Anor

7) examen ORL:

Hypoacousie: ☐ Oui : .....

goitre: ☐ Oui : .....

8) Examen ophtalmologique : .....

9) appareil locomoteur :

Myalgies : ☐ Oui ☐ Nor

Arthralgies : ☐ Oui ☐ Nor

10) bilan gynécologique:

Contraception revue ☐ Oui : .....

Version 3 du 01/07/13

FICHE SCREENING PATIENT NASH

Nom : _____ Prénom : _____

Date de naissance : ___ / ___ / _____ Sexe : ☐ Femme ☐ Homme

Poids : _____ kg Taille : _____ cm IMC : _____ PA : _____ cm

Origine ethnique : ☐ Caucasienne ☐ Africaine ☐ Asiatique ☐ Autres : _____

Ethnicité : ☐ Hispanique/latino ☐ non hispanique/latino

Statut professionnel : ☐ retraité(e) ☐ sans emploi ☐ Profession/autre_____

Mode de vie :

Consommation de café : ☐ Non ☐ Oui, nombre de tasses /jour : _____

Consommation de soda : ☐ Non ☐ Oui, nombre de verres /jour : _____

Compléments alimentaires (Anti-oxydant, Vitamine A, Vitamine C, Provitamine A, sélénium, polyphénols....) :
☐ Non ☐ Oui, _____

Activité(s) physique(s) (hebdomadaire) : ☐ Non ☐ Oui, _____

Suivi diététique/Régime alimentaire adapté : ☐ Non ☐ Oui, _____

Consommation d'alcool actuelle : ☐ Non ☐ Oui, doses /jour : _____

Consommation antérieure : ☐ Non ☐ Oui, doses /jour : _____ ☐ Arrêt : depuis le _____

Consommation de Tabac : ☐ Non ☐ Oui, _____ cig/jour, depuis_____ ☐ Arrêt le _____

Antécédents :

Date du diagnostic : __/__/____ Raison : _____

Antécédents familiaux cardiaques : ☐ Non ☐ Oui

_____ date : __/__/____

_____ date : __/__/____

Antécédents familiaux de troubles du métabolisme lipidique : ☐ Non ☐ Oui

_____ date : __/__/____

_____ date : __/__/____

Autres Antécédents familiaux significatifs: ☐ Non ☐ Oui

_____ date : __/__/____

_____ date : __/__/____

Allergies : ☐ Non ☐ Oui

_____ Depuis : __/__/____ ☐ ttt : _____

_____ Depuis : __/__/____ ☐ ttt : _____

_____ Depuis : __/__/____ ☐ ttt : _____

☐ Port de Lunettes/lentilles, pour _____, depuis _____

Contraception :

☐ Ménopause (depuis _____) ☐ Hystérectomie ☐ Vasectomie ☐ Pas de partenaire

☐ Contraceptifs : ☐ pilule ☐ stérilet ☐ préservatif ☐ patch

☐ autre _____

Evaluation fibrose :

☐ PBH : _____ (NAS _____) date : __/__/____ ☐ FibroScan : _____ (CAP_____) date : __/__/____ ☐ Autre(s) : _____ date : __/__/____

L'objectif : devenir incontournable

- Garantir un nombre élevé d'inclusions
- Anglais courant
- Disponibilité, lobbying
- Professionnalisme, qualité des données

→ Identifier par les décideurs

Une stratégie payante

- Une équipe autonome
- Une reconnaissance par les industriels
- Un pôle d’expertise
- Une notoriété attractive (patients, confrères, industriels)

Une stratégie payante

2000: 17 essais dont ***53% académiques***
108 patients sous protocoles

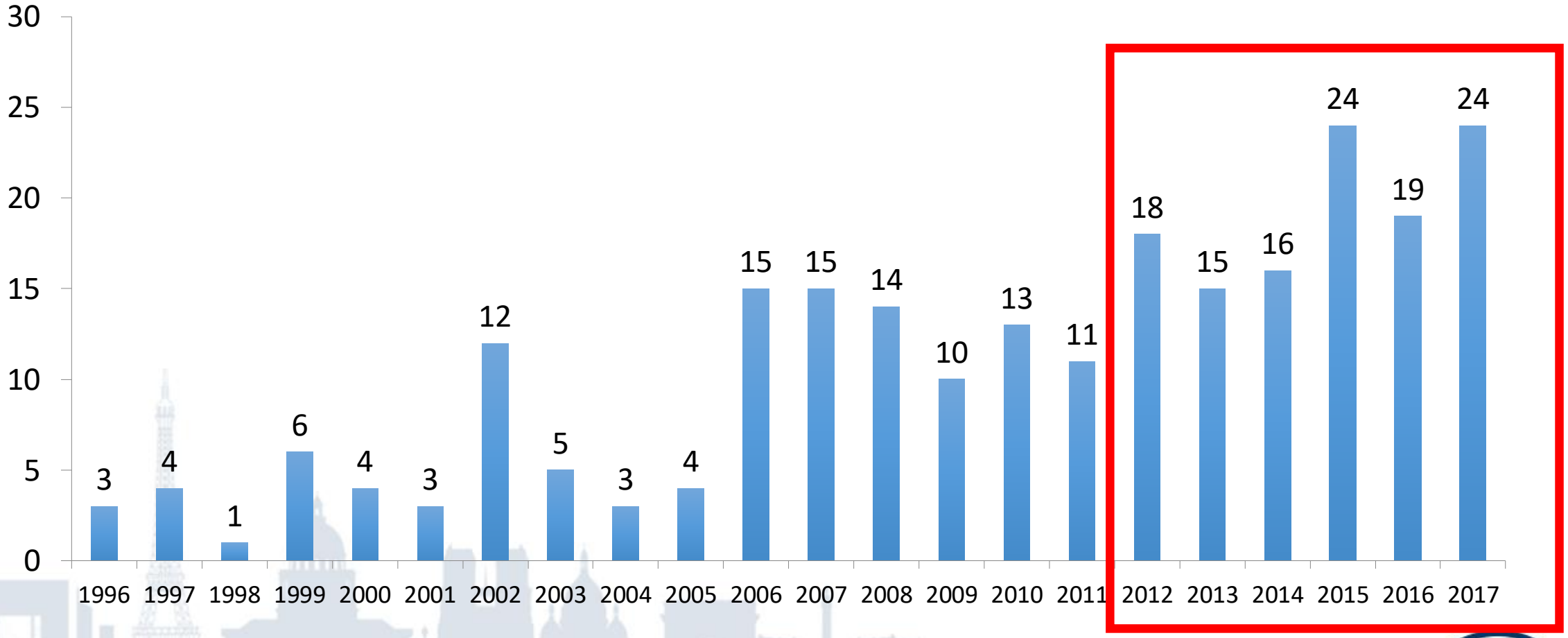
2006: 30 essais dont ***75% industriels***
152 patients sous protocoles

2009: 48 essais dont ***67% industriels***
310 patients sous protocoles

2011: l'arrivée des antiviraux directs (DAAs)

- Participation à tous les essais de phase II et III des DAAs
- Au niveau national et international
- Reconnaissance en tant qu'expert
- Boards internationaux

Les publications augmentent



2015

le **Pôle de Recherche Clinique GASTRO** c'est :

- **36% de la recherche à Saint Joseph** *(*45 recherches interventionnelles)
- **38% des patients inclus** dans des essais interventionnels à l'hôpital soit
- **371 patients suivis** dont 71 inclus en 2014.
- **36% des publications** SIGAPS de l'hôpital soit 24 publications dans des revues internationales

The Lancet Articles

Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS)

Marc Bourlière, Jean-Pierre Bronowicki, Victor de Ledinghen, Christophe Hézode, Fabien Zoulim, Philippe Mathurin, Albert Tran, Dominique G Larrey, Vlad Ratziu, Laurent Alric, Robert H Hyland, Deyuan Jiang, Brian Doehle, Phillip S Pang, William T Symonds, G Mani Subramanian, John G McHutchison, Patrick Marcellin, François Habersetzer, Dominique Guyader, Jean-Didier Grangé, Véronique Loustaud-Ratti, Lawrence Serfaty, Sophie Metivier, Vincent Leroy, Armand Abergel, Stanislas Pol

2017 : on termine l'histoire du VHC

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

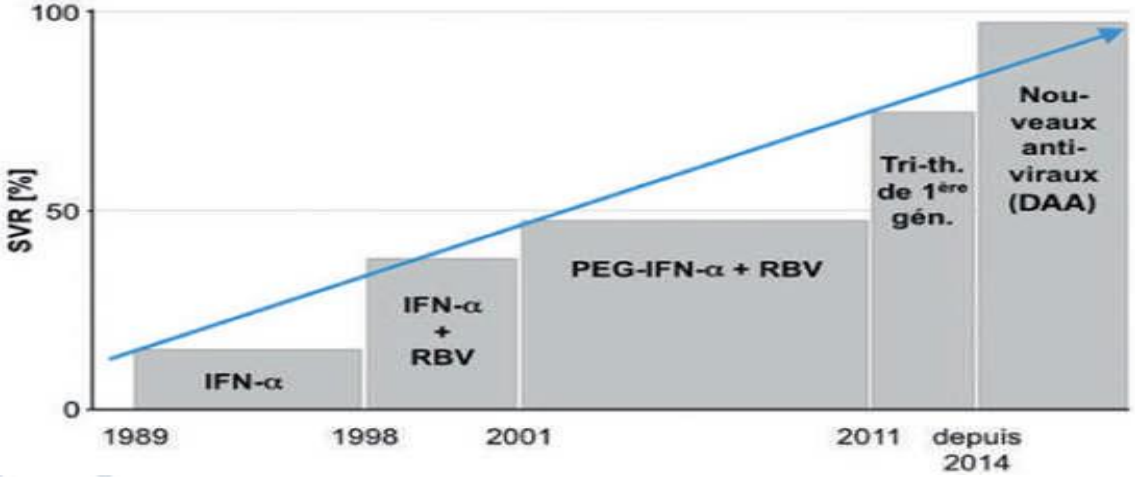
ORIGINAL ARTICLE

Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection

M. Bourlière, S.C. Gordon, S.L. Flamm, C.L. Cooper, A. Ramji, M. Tong, N. Ravendhran, J.M. Vierling, T.T. Tran, S. Pianko, M.B. Bansal, V. de Lédinghen, R.H. Hyland, L.M. Stamm, H. Dvory-Sobol, E. Svarovskaia, J. Zhang, K.C. Huang, G.M. Subramanian, D.M. Brainard, J.G. McHutchison, E.C. Verna, P. Buggisch, C.S. Landis, Z.H. Younes, M.P. Curry, S.I. Strasser, E.R. Schiff, K.R. Reddy, M.P. Manns, K.V. Kowdley, and S. Zeuzem, for the POLARIS-1 and POLARIS-4 Investigators*

Conclusions

- Notre histoire est en grande partie celle du VHC
- Notre Chance : avoir été au bon endroit au bon moment et d'avoir vécu la révolution thérapeutique



Remerciements

- L'équipe du pôle de recherche : Marie Raffray, Laurence Lecomte, Gaelle Le Folgoc, Souad Benali, Valérie Oules, Christelle Ansaldi, Asma Kahloun, Aurélie Riso, Christine Hernandez, les IDE Nicole, Marie Christine, Françoise, Maryse, Annie….
- Christian Boustière, Xavier Adhoute, Hervé Perrier, Paul Castellani,.....
- Une Pensée pour Alain Hancy qui nous a quitté...